


การลดขนาดอนุภาคโดยเทคนิคดีซอลเวชันของยาต้นแบบ: เบโครเมตาโซนไดโพรไพโอเนต



นางสาวอมลวรรณ ชินะภัก

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

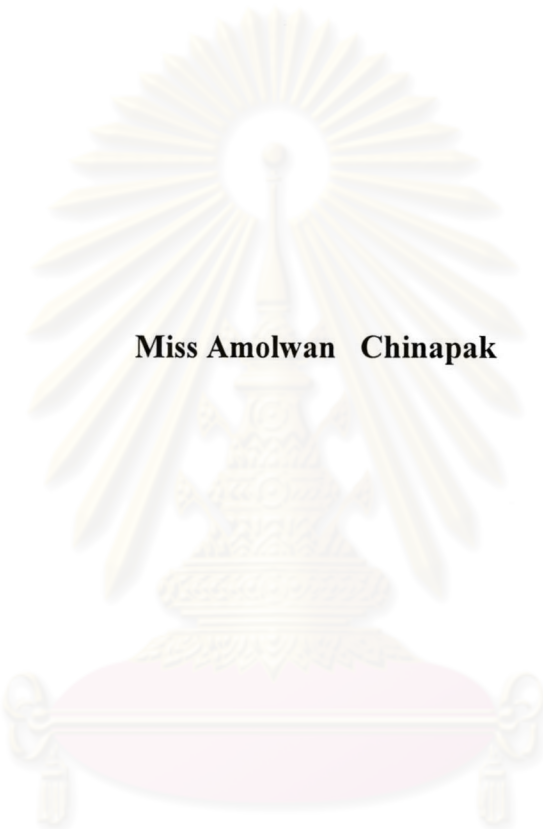
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-0918-8

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**PARTICLE SIZE REDUCTION BY DESOLVATION TECHNIQUE
OF A MODEL DRUG: BECLOMETHASONE DIPROPIONATE**



Miss Amolwan Chinapak

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy**

Department of Manufacturing Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-0918-8

อมลวรรณ ชินะภัค : การลดขนาดอนุภาคโดยเทคนิคดีซอลเวชันของยาต้นแบบ:
เบโคลเมตาโซนไดโพรไพโอเนต (PARTICLE SIZE REDUCTION BY DESOLVATION
TECHNIQUE OF A MODEL DRUG: BECLOMETHASONE DIPROPIONATE)

อ. ที่ปรึกษา : อ. ดร. นฤพร สุตันทวิบูลย์, 135 หน้า ISBN 974-17-0918-8

การศึกษาผลของขนาดอนุภาคและอุณหภูมิต่อการลดขนาดอนุภาค โดยวิธีใหม่คือเทคนิคดีซอลเวชันของยาต้นแบบเบโคลเมตาโซนไดโพรไพโอเนต การศึกษาประกอบด้วยการศึกษารูปแบบของเบโคลเมตาโซนไดโพรไพโอเนตในสภาวะของแข็งซึ่งรวมถึงจลศาสตร์ของขบวนการดีซอลเวชันและการวิเคราะห์ขนาดของอนุภาค

การควบคุมอัตราการเติมน้ำในขั้นตอนการตกผลึกไม่สามารถเตรียมเบโคลเมตาโซนไดโพรไพโอเนตในรูปแบบโมโนไฮเดรทให้มีขนาดอนุภาคที่แตกต่างตามต้องการได้ อนุภาคสามขนาดจึงเตรียมจากการบดผลึกที่เตรียมได้จากการตกผลึก ผลที่ได้คือจะได้ผลึกที่มีขนาดอนุภาค ขนาดใหญ่ ขนาดกลาง (75-150 ไมครอน) และขนาดเล็ก (38-75 ไมครอน) จากการศึกษาด้วยเทอร์โมกราวิเมตริกอนาไลซิส(TGA)แบบอุณหภูมิคงที่ ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 85.5 °C พบว่าผลึกขนาดใหญ่แสดงพฤติกรรมการสูญเสียน้ำแบบอรามิอีโรฟิบบ (Avrami-Erofeev) (n=1/3) ในขณะที่ผลึกที่ได้จากการบด (ขนาดกลางและเล็ก) อรามิอีโรฟิบบ(Avrami-Erofeev)(n=1)ยกเว้นเมื่อใช้อุณหภูมิสูงกว่า85.5°Cสำหรับอนุภาคขนาดเล็ก จากสมการอาร์เรเนียส (Arrhenius) พบว่าพลังงานที่ใช้เพื่อให้เกิดกระบวนการดีซอลเวชันเพิ่มขึ้นในอนุภาคที่มีขนาดเล็กถึง (อนุภาคที่ผ่านการบด) ตามลำดับ ทั้งนี้เนื่องจากการบดทำให้เกิดชั้นของเบโคลเมตาโซนไดโพรไพโอเนตในรูปแบบแอนไฮดรัสบนผิวของผลึก ซึ่งขวางกั้นการสูญเสียน้ำของผลึก จึงทำให้ต้องใช้พลังงานมากขึ้นในระหว่างกระบวนการดีซอลเวชันและเมื่อเทียบระหว่างอนุภาคที่มีการบดนั้น อนุภาคขนาดกลางจะมีความดันไอน้ำมาก จึงเป็นตัวช่วยผลักดันน้ำออกจากผลึกได้ดีและเป็นผลให้ใช้พลังงานน้อยเมื่อเทียบกับอนุภาคขนาดเล็ก ภายหลังกระบวนการดีซอลเวชัน เอ็กเรย์แพคเคอรัคิฟแฟรกชัน (XRPD) แสดงเบโคลเมตาโซนไดโพรไพโอเนตในรูปแบบโมโนไฮเดรทและแอนไฮดรัส ในขณะที่เมื่ออุณหภูมิที่ใช้สูงขึ้นมากกว่า85.5°Cในอนุภาคขนาดเล็ก เอ็กเรย์แพคเคอรัคิฟแฟรกชัน (XRPD) แสดงความเป็นแอนไฮดรัสโดยสมบูรณ์หลังจากการเสียน้ำออกจากโครงสร้าง โดยมีการอัดกันแน่นของเบโคลเมตาโซนไดโพรไพโอเนตในรูปแบบแอนไฮดรัสที่ผิวของผลึก อัตราการปลดปล่อยของน้ำในขั้นตอนนี้ขึ้นกับความดันไอน้ำในอนุภาคของผลึกแต่ละขนาดเช่นกัน จากการศึกษาพบว่าการลดขนาดอนุภาคของผลึกในรูปแบบเบโคลเมตาโซนไดโพรไพโอเนตในโรโมนไฮเดรท เกิดขึ้นจากผลของกระบวนการดีซอลเวชัน โดยอนุภาคเกิดการแตกกระจายจากรูปแท่งเป็นรูปทรงที่ไม่แน่นอน ในกรณีของผลึกที่ได้จากการบด (อนุภาคขนาดกลางและเล็ก) ขนาดของอนุภาคที่แตกต่างกัน ไม่มีอิทธิพลต่อขนาดอนุภาคสุดท้ายโดยขนาดของอนุภาคที่เล็กที่สุดที่ได้จากกระบวนการดีซอลเวชันคือ 40 ไมครอน อย่างไรก็ตาม อุณหภูมิมีผลต่อการลดขนาดอนุภาคโดยดูได้จากตัวอย่างของอนุภาคขนาดใหญ่ โดยอุณหภูมิค่า (56°C) จะให้ผลึกที่มีลักษณะที่บดแสงและไม่เกิดการแตกกระจายของผลึก เมื่อเพิ่มอุณหภูมิสูงขึ้นและให้เวลานานขึ้นขนาดอนุภาคก็ลดลงเหลือ40ไมครอนได้เช่นกัน การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นถึงการลดขนาดอนุภาคด้วยกระบวนการดีซอลเวชัน และจลศาสตร์ของกระบวนการ ซึ่งขนาดของอนุภาคสุดท้ายไม่ขึ้นกับขนาดของอนุภาคเริ่มต้น แต่ขึ้นกับอุณหภูมิที่ใช้ เวลาที่ให้อุณหภูมินั้นและความผิดปกติที่เกิดขึ้นบนผิวของอนุภาคซึ่งเกิดจากกระบวนการอื่นๆ เช่นการบด การศึกษาครั้งนี้อาจถือได้ว่าเป็นต้นแบบของการลดขนาดอนุภาคด้วยกระบวนการดีซอลเวชัน ในตัวอื่นๆ ต่อไป

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม
สาขาวิชา เภสัชอุตสาหกรรม
ปีการศึกษา 2545

ลายมือชื่อนิสิต ... อมลวรรณ ชินะภัค
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา... [Signature]

4376642933: MAJOR MANUFACTURING PHARMACY

KEYWORD: DEHYDRATION/ PARTICLE SIZE REDUCTION/ BECLOMETHASONE

DIPROPIONATE MONOHYDRATE

AMOLWAN CHINAPAK: PARTICLE SIZE REDUCTION BY DESOLVATION

TECHNIQUE OF A MODEL DRUG: BECLOMETHASONE DIPROPIONATE. THESIS

ADVISOR: NARUEPORN SUTANTHAVIBUL, Ph.D., 135 pp. ISBN 974-17-0918-8

The effect of particle size and temperature on particle size reduction by a new method, desolvation of beclomethasone dipropionate (BCP) was investigated. Solid state characterization of BCP includes kinetics of desolvation, solid phase identification and particle size analysis.

Various rates of water addition during crystallization could not produce the different sizes of BCP monohydrate crystals desired. The three different sizes were produced by grinding intact crystals and as the result, crystals produced were large (intact), medium (75-150 μ m) and small (38-75 μ m).

From isothermal thermogravimetric analysis (at temperature < 85.5 $^{\circ}$ C), the dehydration behavior of intact (large) crystals followed the model of the Avrami-Erofeev equation ($n=1/3$) while the ground crystals (medium and small particles) followed the Avrami-Erofeev equation ($n=1$) except for the smaller crystals when exposed to temperatures higher than 85.5 $^{\circ}$ C. At the temperatures above 85.5 $^{\circ}$ C, the XRPD analysis after complete dehydration showed transformation of crystal from the monohydrate form to the anhydrous form. At other temperatures XRPD reveal a mix of both forms after dehydration

The activation energies obtained using Arrhenius equation in ground samples were found to be higher than intact. It is suggested that the ground crystals contained a barrier membrane of dehydrated form on surface of crystal structure, which hindered water removal from crystal nuclei (surface barrier effect). In regards to the ground samples, the water vapor pressure generated during the heating process in the larger crystals promoted higher rates of dehydration as compared to smaller crystals.

After desolvation process, the results clearly showed that the desolvation of BCP monohydrate played an important role in reducing the particle size. The structure of crystal was collapsed to irregular shape. Size had no influence on the resulting size reduction after dehydration as was proven from the results of medium and small ground crystals. However, temperatures had significant influence on the final particle size after dehydration for intact crystals especially at lower temperatures. At lower temperature (56 $^{\circ}$ C) the crystals appeared opaque without any collapse of the structure. But when using higher temperatures, the final size was shown to be constant at approximately 40 μ m.

This study demonstrates the method of size reduction called 'desolvation' and its kinetic behaviors, which the final size does not depend on the original size of particle, but depend on temperatures used, time at that temperature and surface irregularities induced by other process such as grinding. It can be regarded as a milestone for size reduction in other drugs.

Department Manufacturing Pharmacy

Field of study Industrial Pharmacy

Academic year 2002

Student's signature

Advisor's signature

A. Chinapak
M. Sutanthavibul

ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Dr. Narueporn Sutanthavibul for her valuable advice, guidance, kindness and encouragement through my graduate study.

To all members of the thesis committee, I would like to thank them for their valuable time, suggestions and discussions.

I would like to thank the Department of Manufacturing Pharmacy, Chulalongkorn University for valuable help and supporting the research facilities.

I am most grateful to the Department of Chemistry, Faculty of Science, King Mongkut's University of Technology Thonburi for kindly providing thermogravimetric analysis.

My thankfulness is also extended to the National Metal and Materials Technology Center, National Science and Technology Department Agency and the Metal and Materials Technology Center, Chulalongkorn University for kindly providing x-ray powder diffraction analysis.

An appreciation is given to the Government Pharmaceutical Organization for an opportunity to enter the program and partial financial support.

Deep gratitude is given to the Faculty of Pharmaceutical Science and Graduate School, Chulalongkorn University for granting research financial support.

Finally, I would like to express my infinite thanks to my sister and brother for their support, understanding and everything they've done to make this thesis possible. Also, to my parents, thanks for your endless love, encouragement and always standing-by at all times.

TABLE OF CONTENTS

	Page
Thai Abstract.....	iv
English Abstract.....	v
Acknowledgement.....	vi
List of Tables.....	viii
List of Figures.....	x
List of Abbreviations.....	xiii
Chapter	
I Introduction	1
II Literature review	5
III Materials and methods	35
IV Results and discussion	43
V Conclusions.....	87
References	92
Appendices	98
Vita	135

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Tables

Table		Page
1	Empirical classification of observed crystal habit	10
2	Kinetic equations of most common mechanisms of solid state decompositions	33
3	The average particle size of hydrated BCP crystallized at various rates of adding water	43
4	The particle sizes of three difference sizes of hydrated BCP	46
5	Data of % weight loss of hydrated BCP obtained from TGA thermograms	50
6	Data and mechanisms for isothermal dehydration of “large particles” of BCP monohydrate obtained at various temperatures ..	64
7	Data and mechanisms for isothermal dehydration of “medium particles” of BCP monohydrate obtained at various temperatures ..	65
8	Data and mechanisms for isothermal dehydration of “small particles” of BCP monohydrate obtained at various temperatures ..	66
9	Activation energy of BCP monohydrate	71
10	Change in particles size of large particles (intact crystal)	78
11	Change in particles size of medium particles	78
12	Change in particles size of small particles	79
13	Specific surface area of the crystals before dehydration	85
14	Specific surface area of the crystals after dehydration	85
15	Particle size of hydrated BCP at various rate of adding water conditions	106
16	Particle size of hydrated BCP after sieve fractions	110
17	Particle size of large crystal (intact) BCP monohydrate after dehydration	113
18	Particle size of medium crystal BCP monohydrate after dehydration	115
19	Particle size of small crystal BCP monohydrate after dehydration ..	117
20	Concentration and absorbance data for calibration curve of the BCP in water : alcohol = 8:2	119

List of Tables (continued)

Table		Page
21	Concentration and absorbance data for calibration curve of the BCP in water : alcohol = 5:5	120
22	Concentration and absorbance data for calibration curve of the BCP in water : alcohol = 2:8	121
23	Solubility data of BCP in water : alcohol = 8:2	122
24	Solubility data of BCP in water : alcohol = 5:5	123
25	Solubility data of BCP in water : alcohol = 2:8	124
26	The solubility data of stable form of BCP in % alcohol in solution	125
27	% Fraction dehydration of large crystal (intact) at 85.5°C in oven ..	129
28	% Fraction dehydration of large crystal (intact) at 74.5°C in oven ..	129
29	% Fraction dehydration of large crystal (intact) at 65°C in oven	130
30	% Fraction dehydration of large crystal (intact) at 56°C in oven	130
31	% Fraction dehydration of medium crystal at 80°C in oven	131
32	% Fraction dehydration of medium crystal at 74.5°C in oven	131
33	% Fraction dehydration of medium crystal at 70°C in oven	132
34	% Fraction dehydration of small crystal at 101.5°C in oven	132
35	% Fraction dehydration of small crystal at 90.5°C in oven	133
36	% Fraction dehydration of small crystal at 85.5°C in oven	133
37	% Fraction dehydration of small crystal at 80°C in oven	133
38	The statistic test of the median size of ground samples (medium and small particles)	134

List of Figures

Figure		Page
1	Chemical structure of beclomethasone dipropionate	5
2	Solid state classification of chemical compounds	9
3	Classification of particulates according to their observed habits	11
4	DSC and TGA (dashed line) profiles of unfractionated trehalose dihydrate at 10°C/min	17
5	Scanning electronmicrographs of theophylline	20
6	X-ray powder diffraction for raffinose pentahydrate crystal subject to vacuum drying at 60°C for different time periods	23
7	Propagation of active site chains	28
8	Schematic for approximate Avrami-Erofeev model	29
9	Scanning electronmicrographs of hydrated BCP	47
10	The photographs of hydrated BCP observed by light microscope ...	48
11	The DSC curve of hydrated BCP at scanning rate 10°C/min	52
12	The DSC curve of anhydrous BCP at scanning rate 10°C/min	53
13	The DSC curve of hydrated BCP before and after suspending at scanning rate 10°C/min	53
14	The x-ray spectra of BCP monohydrate	56
15	Comparison of x-ray spectra of anhydrous and monohydrate BCP .	57
16	X-ray spectra of ground and intact crystals	58
17	The isothermal dehydration of intact BCP monohydrate	61
18	The isothermal dehydration of medium crystal of BCP monohydrate	62
19	The isothermal dehydration of smallest crystal of BCP monohydrate	62
20	Effect of anhydrous barrier on dehydration	63
21	The Avrami-Erofeev and Arrhenius plots of large crystal (intact) ..	67
22	The Avrami-Erofeev and Arrhenius plots of medium crystal	68
23	The Avrami-Erofeev and Arrhenius plots of small crystal	69

List of Figures (continued)

Figure		Page
24	X-ray spectra of dehydrated BCP of large particle (intact crystal) at various temperatures and times	74
25	X-ray spectra of dehydrated BCP of medium particle at various temperatures and times	75
26	X-ray spectra of dehydrated BCP of small particle at various temperatures and times	76
27	An example of size distribution curve of dehydrated intact crystal at 85.5°C	79
28	SEM of hydrated BCP before and after dehydration	80
29	SEM of dehydrated BCP of medium and small particles	81
30A	SEM of intact (large particle) of dehydrated BCP	82
30B	SEM of large crystals of dehydrated BCP	83
31	The photograph of intact (large particle) dehydrated BCP at 56 °C ..	83
32	The DSC curve of anhydrous BCP of U&V Chemi group	99
33	The DSC curve of anhydrous BCP of Sigma Aldrich	99
34	The comparison x-ray pattern of anhydrous BCP of U&V Chemi group and Sigma Aldrich	100
35	The x-ray pattern of anhydrous BCP from PDF standard	101
36	The example of size distribution curve of adding rate at 7 ml/hr	106
37	The example of size distribution curve of adding rate at 23 ml/hr ...	107
38	The example of size distribution curve of adding rate at 60 ml/hr ...	107
39	The example of size distribution curve of adding rate at 120 ml/hr ..	108
40	The example of size distribution curve of adding rate at 300 ml/hr ..	108
41	The example of size distribution curve of adding rate at 7 ml/hr (without paddle stir)	109
42	The example of size distribution curve of adding rate at 23 ml/hr (without paddle stir)	109
43	The example of size distribution curve of large particle (intact)	110
44	The example of size distribution curve of medium particle	111
45	The example of size distribution curve of small particle (n_1)	111

List of Figures (continued)

Figure		Page
46	The example of size distribution curve of small particle (n_2)	112
47	The example of size distribution curve of small particle (n_3)	112
48	The example of size distribution curve of large crystal at 85.5 °C	113
49	The example of size distribution curve of large crystal at 74.5 °C	114
50	The example of size distribution curve of large crystal at 65 °C	114
51	The example of size distribution curve of large crystal at 56 °C	114
52	The example of size distribution curve of medium crystal at 80 °C ..	115
53	The example of size distribution curve of medium crystal at 74.5 °C	116
54	The example of size distribution curve of medium crystal at 70°C...	116
55	The example of size distribution curve of small crystal at 101.5 °C ..	117
56	The example of size distribution curve of small crystal at 90.5 °C ...	118
57	The example of size distribution curve of small crystal at 85.5 °C ...	118
58	The example of size distribution curve of small crystal at 80 °C	118
59	Calibration curve for BCP in water : alcohol = 8:2 using absorption spectroscopy at $\lambda = 243$ nm	119
60	Calibration curve for BCP in water : alcohol = 5:5 using absorption spectroscopy at $\lambda = 241.5$ nm	120
61	Calibration curve for BCP in water : alcohol = 2:8 using absorption spectroscopy at $\lambda = 242$ nm	121
62	Solubility curve of BCP in water : alcohol = 8:2	122
63	Solubility curve of BCP in water : alcohol = 5:5	123
64	Solubility curve of BCP in water : alcohol = 2:8	124
65	The solubility profile of stable form of BCP	125
66	The TGA curve of intact crystal ($n=3$).....	127
67	The TGA curve of ground crystal ($n=3$)	128

List of Abbreviation

DSC	differential scanning calorimetry
$^{\circ}2\theta$	degree 2 theta
$^{\circ}C$	degree Celsius (Centigrade)
K	degree Kelvin
μm	micrometer
BCP	beclomethasone dipropionate
g	gram (s)
hr	hour (s)
KJ/mol	kilojoules/mole
KV	kilovolt
m^2/g	square meter per gram
mA	milliampere (s)
mg	milligram (s)
min	minute (s)
ml	milliliter (s)
nm	nanometer (s)
R^2	correlation of determination
rpm	revolution per minute
SD	standard deviation
SEM	scanning electron microscopy
T	absolute temperature (degree Kelvin)
TGA	thermogravimetric analysis
w/w	weight by weight
XRPD	x-ray powder diffraction